

## Groupe d'études et de recherche sur le médicament : les anticorps monoclonaux

• • • **GERMED Anticorps monoclonaux** • • •

Alain Fischer

*Les anticorps monoclonaux représentent un outil thérapeutique potentiel extrêmement captivant. La spécificité élective de la molécule reconnue, ou plus exactement d'un épitope d'une molécule reconnue, les différents types de mécanismes d'action in vivo, liés aux isotypes des anticorps utilisés, à leur origine d'espèce et aux cibles, offrent un large éventail d'action : neutralisation de la molécule potentiellement toxique (toxine bactérienne, médicaments), destruction de cellules pathologiques, blocage de la migration et de fonctions de cellules. De plus, ces anticorps peuvent être utilisés comme vecteurs pour l'apport in situ de médicaments : toxine, médicaments cytotoxiques, isotopes...*

- Malgré ces avantages évidents, les succès de développement d'anticorps monoclonaux en thérapeutique sont aujourd'hui très peu nombreux. On ne peut guère citer que l'utilisation d'un anticorps murin spécifique du complexe CD3 (OKT3) situé à la surface des lymphocytes T. Cet anticorps exerce une action immunosuppressive extrêmement puissante par sa capacité à détruire les lymphocytes T et à provoquer la modulation de l'expression du complexe récepteur T/CD3. Cet anticorps est utilisé avec une grande efficacité comme agent immunosuppresseur en transplantation. Très peu d'autres anticorps sont aujourd'hui des médicaments reconnus. Une série de difficultés ont tempéré les enthousiasmes initiaux : il est difficile parmi une multitude d'anticorps possibles de choisir avec certitude le meilleur anticorps en terme d'affinité, de spécificité et d'isotype.

- Ces différences peuvent induire des effets in vivo très distincts. Une difficulté supplémentaire réside dans l'absence de modèles animaux complètement pertinents dans la mesure où un anticorps spécifique d'une

molécule humaine ne peut être utilisé de façon parfaitement adaptée dans un modèle animal, même s'il existe une réactivité croisée entre la molécule cible humaine et chez l'animal. Ces difficultés font que, a priori, le développement en thérapeutique d'un anticorps monoclonal est marqué d'un grand risque d'échec pour un coût potentiel important.

Un autre inconvénient réside dans l'immunisation des patients vis-à-vis d'anticorps produits en règle chez la souris et le rat. La production fréquente de tels anticorps empêche toutes possibilités de maintenir un traitement pendant une longue période de temps (en général, pas plus de 10-15 jours) et rend impossible la répétition du traitement par un même anticorps. Cependant des parades ont été progressivement élaborées : elles conduisent, par manipulations génétiques, à « l'humanisation des anticorps », c'est-à-dire au remplacement de tout le squelette de l'immunoglobuline d'origine murine par un équivalent humain ou, mieux encore, de produire des anticorps complètement humains à partir de bibliothèques d'ADNc. Ces dernières techniques sont cependant délicates et ne permettent pas toujours d'obtenir des anticorps d'affinité suffisante.

Une relative méconnaissance du mécanisme biologique ciblé à l'aide d'un anticorps monoclonal en thérapeutique peut aussi conduire à des échecs retentissants, comme en témoigne la non-confirmation de l'efficacité de l'anticorps HA-1A supposé neutraliser les endotoxines bactériennes au cours de chocs à gram négatif.

- Idéalement il faudrait tester sur de petites séries de patients atteints d'une même maladie, plusieurs types d'anticorps, soit reconnaissant la même molécule mais anticorps de caractéristique différente, soit anti-

corps reconnaissant d'autres molécules mais susceptibles d'agir sur le même processus pathologique. Cette souplesse n'est malheureusement pas possible compte tenu de la réglementation en vigueur sur l'utilisation thérapeutique de produits biologiques. Le coût du développement d'un seul anticorps monoclonal empêche, pour tout industriel, le développement concomitant d'un nombre important de molécules. Ceci représente un handicap pratique majeur dans la définition optimale d'un anticorps monoclonal comme médicament.

- Dans ce contexte délicat, le GERMED « anticorps monoclonaux » offre la possibilité d'évaluer l'efficacité thérapeutique de nouveaux anticorps monoclonaux. En pratique, à l'heure actuelle, le GERMED aide à la réalisation de deux essais thérapeutiques de prévention du rejet de greffe de moelle osseuse par une combinaison d'anticorps dirigés contre les protéines d'adhésion leucocytaires LFA-1 et CD2. Ces deux essais concernent des greffes faites à partir de donneur autre que HLA génétiquement identique chez des enfants atteints soit de maladie héréditaire, soit de leucémie grave. Dans le même esprit, un essai utilisant l'anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 doit être testé chez des adultes receveurs de greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur HLA compatible non apparenté. Une étude pilote doit débiter très prochainement. Le GERMED peut aider à promouvoir au sein de l'AP/HP des essais thérapeutiques utilisant des anticorps monoclonaux dans les différents domaines de la médecine que ce soit l'immunosuppression, l'immunité anti-infectieuse, l'immunotoxicologie, la cancérologie ou l'utilisation d'anticorps pour l'immunomarquage en scintigraphie.

■ **Des anticorps évitent les croisants**

Deux articles récents relatent la capacité d'anticorps anti LFA-1 ou ICAM-1 (récepteur et ligand impliqués dans les interactions leucocytes/cellules endothéliales, lymphocytes T/cellules présentant l'antigène et lymphocytes T cytotoxiques/cellules cibles) de prévenir ou de traiter la glomérulonéphrite à croissants du rat [1, 2]. Cette dernière est un exemple de maladie auto-immune expérimentale induite par injection de fragments de membrane basale glomérulaire (GBM). Elle représente un modèle pertinent pour une maladie auto-immune équivalente grave chez l'homme, dont le traitement requiert jusqu'à présent l'emploi d'agents immunosuppresseurs agressifs. Bien que ces anticorps n'inhibent pas la production par les rats d'anticorps anti-GBM, ils préviennent la survenue de la néphrite ou en atténuent l'évolution après injection de 0,5 mg/jour pendant deux semaines ou 5 mg/kg 3 fois par semaine pendant deux à trois semaines. Il est probable que l'effet réside dans la prévention des interactions entre les leucocytes et l'endothélium glomérulaire activé, responsables des lésions glomérulaires. La qualité des résultats obtenus est suffisamment impressionnante pour encourager un essai thérapeutique dans les glomérulopathies équivalentes chez l'homme.

[1. Nishikawa K, *et al.* *J Exp Med* 1993 ; 178 : 667-77.]

[2. Kawasaki K, *et al.* *J Immunol* 1993 ; 150 : 1074-83.]

■ **Des anticorps monoclonaux spécifiques de protéines d'adhésion (LFA-1 et ICAM-1) préviennent le rejet de greffe de cœur chez la souris**

L'injection pendant une semaine de la combinaison d'anticorps monoclonaux spécifiques de ces deux molécules essentielles dans l'adhésion leucocytaire prévient le rejet de cœur allogénique [1]. Il s'agit de greffe en position hétérotopique provenant de donneur H-2 incompatible. L'effet persiste au moins 70 jours sans autre immunosuppression. Ce résultat s'il se confirme est très important car il indique que l'injection pendant une brève période de temps de tels anticorps induit un état de tolérance spécifique vis-à-vis du greffon. L'absence d'effecteurs cytotoxiques T receveur anti-donneur (mais non anti-3<sup>e</sup> partenaire) est bien corrélée avec l'efficacité *in vivo*. Le mécanisme de l'induction de cet état de tolérance reste méconnu. Il pourrait reposer sur le modèle du 2<sup>e</sup> signal de R. Schwartz : deux signaux sont nécessaires à l'activation de lymphocytes T : l'antigène présenté par une molécule d'histocompatibilité et une (des) interactions « accessoires » récepteur/ligand dont plusieurs couples existent : CD4 ou CD8/molécule d'histocompatibilité, CD28/B7, LFA-1/ICAM-1. En l'absence du 2<sup>e</sup> signal, le premier induirait un état durable d'anergie lymphocytaire T. La mise en évidence d'un tel phénomène chez les grands mammifères et l'homme aurait évidemment un retentissement important sur les stratégies d'immu-

nosuppression en transplantation. Des anticorps anti-LFA-1, CD2 et ICAM-1 sont actuellement testés chez l'homme en France ou aux États-Unis comme agents de prévention de rejet de greffe de moelle osseuse non HLA identique et de greffe de rein. [1. Isobe M. *Science* 1992 ; 255 : 1125.]

■ **Induction d'une tolérance « contagieuse »**

Le groupe de H. Waldman a obtenu des résultats très étonnants dans un modèle murin d'induction de tolérance de greffe de peau provenant de donneur incompatible pour des antigènes mineurs d'histocompatibilité. L'injection à trois reprises d'anticorps monoclonaux non déplétants anti-CD4 et CD8 induit une tolérance stable de la greffe de peau sans recours à une autre immunosuppression. Le fait remarquable consiste en un transfert de cette tolérance par les lymphocytes T « tolérisés » : les lymphocytes T syngéniques au receveur acquièrent cette capacité en une quinzaine de jours. Cela a été démontré dans un modèle où les lymphocytes T des souris receveuses expriment comme marqueur le transgène CD2 humain. Cela permet : (1) de reconnaître ces cellules et (2) de les détruire [1]. Bien que le mécanisme de cette induction de tolérance stable et transférable reste entièrement incompris, son observation ouvre des perspectives de manipulations de la réponse immunitaire jusque-là insoupçonnées.

[1. Qin S, *et al.* *Science* 1993 ; 259 : 974.]

Dans le texte consacré aux activités du GERMED cytokines (*m/s n° 6-7, vol. 9, p. 820*) le nom de l'auteur a malencontreusement été omis. Il s'agissait de Pierre Galanaud.